



(11) Numéro de publication : **0 526 302 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt : **92402078.7**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> : **A61K 7/48, C07C 69/732, C07C 235/34**

(22) Date de dépôt : **17.07.92**

(30) Priorité : **17.07.91 FR 9109029**

(43) Date de publication de la demande :  
**03.02.93 Bulletin 93/05**

(84) Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL PT SE**

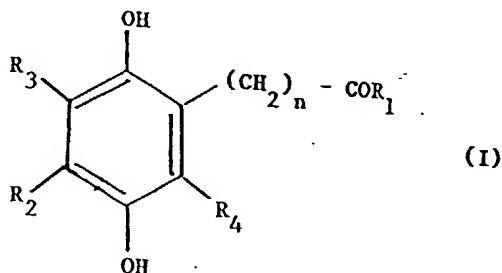
(71) Demandeur : **L'OREAL**  
**14, Rue Royale**  
**F-75008 Paris (FR)**

(72) Inventeur : **Junino, Alex**  
**162, avenue Vauban**  
**F-93190 Livry Gargan (FR)**  
Inventeur : **Lagrange, Alain**  
**29, rue Montry**  
**F-77700-Coupvray (FR)**  
Inventeur : **N'Guyen, Quang Lan**  
**45, avenue Alsace Lorraine**  
**F-92160 Antony (FR)**  
Inventeur : **Bourboulon, Marie-Alix**  
**68, rue d'Alleray**  
**F-75015 Paris (FR)**

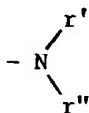
(74) Mandataire : **Stalla-Bourdillon, Bernard et al**  
**Cabinet Nony 29, rue Cambacérès**  
**F-75008 Paris (FR)**

(54) **Composition à action dépigmentante à base de dérivés d'acide (2,5-dihydroxyphényl) carboxylique.**

(57) Utilisation de dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl) carboxyliques, leurs homologues et leurs sels pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique ayant une action dépigmentante caractérisée par le fait que lesdits dérivés répondent à la formule suivante :



dans laquelle :  
R<sub>1</sub> représente OR<sub>5</sub>, OH ou



R<sub>5</sub> représente un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>, linéaire ou ramifié, un radical alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> linéaire ou ramifié, un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy, r' et r'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>, un radical hydroxyalkyle en C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ou un radical polyhydroxyalkyle en C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ou r' et r'' pris ensemble, avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

le nombre d'atomes de carbone de la chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sub>1</sub> étant inférieur ou égal à 21, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> linéaire ou ramifié ou un alcoxy en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>,

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> linéaire ou ramifié, et n est 0 à 20, sous réserve que lorsque R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un atome d'hydrogène n est supérieur ou égal à 2.

EP 0 526 302 A1

La présente invention a pour objet l'utilisation de dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques par application topique dans le but de blanchir la peau ou de traiter les taches pigmentaires ainsi que de nouveaux homologues d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques.

On rappellera que le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, c'est-à-dire de la formation des mélanines est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

Tyrosine  $\rightarrow$  Dopa  $\rightarrow$  Dopachinone  $\rightarrow$  Dopachrome  $\rightarrow$  Mélanines

l'enzyme intervenant dans cette suite de réactions étant essentiellement la tyrosinase.

Les substances les plus utilisées à l'heure actuelle en tant que dépigmentants sont plus particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés en particulier ses éthers tels que le monométhyléther d'hydroquinone.

Ces composés, s'ils ont une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires, ce qui peut rendre leur emploi délicat voir dangereux.

Ainsi l'hydroquinone, dont l'emploi est d'ailleurs limité à une concentration de 2 %, est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

Il a ainsi été proposé dans le brevet US n° 4 526 179 certains esters gras d'hydroquinone ayant une bonne activité et étant moins irritants et plus stables que l'hydroquinone.

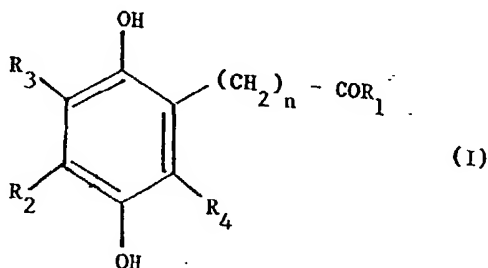
De même on a proposé d'autres dérivés d'hydroquinone dans la demande japonaise n° 27909/86 ne présentant pas les inconvénients de l'hydroquinone mais dont l'efficacité s'est révélée relativement médiocre.

Il est bien établi qu'une substance exerce une action dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule normalement la mélanogénèse, et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse des mélanines soit en inhibant un des enzymes impliqués soit en s'intercalant comme analogue structural dans la voie de synthèse qui peut ainsi être bloquée d'où l'effet dépigmentant.

L'utilisation de substances dépigmentantes topiques présentant une bonne efficacité et étant inoffensive, est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou secondaire à la contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations accidentelles telles que la photosensibilisation et la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies telles que le vitiligo où, à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

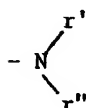
Après de nombreuses études sur différentes substances on a constaté de façon tout à fait surprenante que certains dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels avaient une action dépigmentante particulièrement prononcée nettement supérieure à celle de l'hydroquinone dans le test d'inhibition "in vitro" de l'activité de la tyrosinase comme ceci sera décrit ci-après.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation de dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique ayant une action dépigmentante, lesdits dérivés répondant à la formule générale suivante :



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente OR<sub>5</sub>, OH ou



5

$R_6$  représente un radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$ , linéaire ou ramifié, un radical alcényle en  $C_2 - C_{20}$  linéaire ou ramifié, un radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$  substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy,

$r'$  et  $r''$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$ , un radical hydroxyalkyle en  $C_2 - C_6$  ou un radical polyhydroxyalkyle en  $C_3 - C_6$  ou  $r'$  et  $r''$  pris ensemble, avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

le nombre d'atomes de carbone de la chaîne  $-(CH_2)_n-COR_1$  étant inférieur ou égal à 21,

$R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1 - C_4$ , linéaire ou ramifié, ou un alcoxy en  $C_1 - C_4$ ,

$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_4$ , linéaire ou ramifié, et  $n$  est 0 à 20, sous réserve que lorsque  $R_2$  et  $R_3$  représentent un atome d'hydrogène  $n$  est supérieur ou égal à 2.

Par radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$ , on doit entendre de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, isoamyle, octyle, éthyl-2 hexyle, dodécyle, tétradécyle, hexadécyle ou octadécyle.

Par radical alcényle en  $C_2 - C_{20}$ , on doit entendre de préférence le radical oléyle.

Par radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$  substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy, on doit entendre notamment un radical hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle, 3-hydroxypropyle, 4-hydroxybutyle, 5-hydroxypentyle, 6-hydroxyhexyle, méthoxyéthyle, ou éthoxyméthyle.

Par radical hydroxyalkyle en  $C_2 - C_6$ , on doit notamment entendre un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Par radical polyhydroxyalkyle en  $C_3 - C_6$ , on doit notamment entendre un radical ayant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tel que le radical 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle ou 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle.

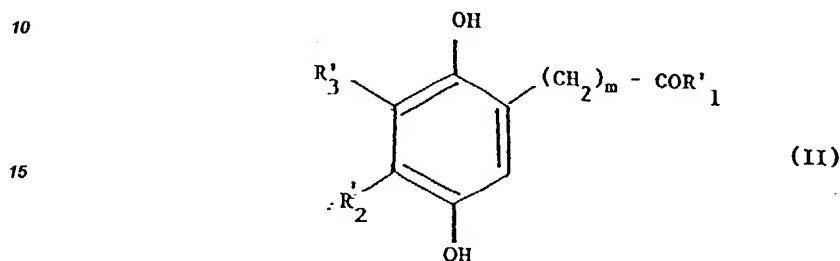
Par radical alcoxy en  $C_1 - C_4$ , on doit notamment entendre un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy ou butoxy.

Lorsque  $r'$  et  $r''$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle, celui-ci peut être un cycle morpholino, pyrrolidino, pipéridino ou pipérazino éventuellement substitué par un radical alkyle ou hydroxyalkyle en  $C_1 - C_4$ .

Parmi les composés de formule générale (I), on peut citer les composés suivants :

- l'acide 2,5-dihydroxyphényl propionique et ses esters éthylique et laurique,
- l'acide 2,5-dihydroxy 3,4-diméthylphényl acétique et son ester éthylique,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétique,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl propionique et son ester éthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-méthyl benzoïque et son ester méthylique ou éthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-éthyl benzoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-méthoxy benzoïque et son ester méthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-éthoxy benzoïque,
- le 3-(2,5-dihydroxy 4'-méthyl phényl)-1-N( $\omega$ -carboxydécyl) propylamide,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl butanoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl hexanoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthoxy phényl acétique et son ester méthylique,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthoxy benzylamide,
- l'ester méthylique de l'acide 2,5-dihydroxy 3-méthoxy phényl acétique,
- l'acide 2,5-dihydroxy 3-méthoxy phényl pentadécylique, et son ester méthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy phényl butanoïque et son ester méthylique,
- le 2,5-dihydroxy phényl butylamide,
- l'acide 2,5-dihydroxy phényl pentanoïque,
- le 2,5-dihydroxy phényl pentylamide,
- l'acide 2,5-dihydroxy phényl hexanoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy phényl octanoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy phényl décylrique et son ester éthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy phényl undécylrique et son ester méthylique,

- l'acide 2,5-dihydroxy-3,4-diméthyl phényl butanoïque,
  - l'acide 2,5-dihydroxy-3,4-diméthoxy phényl acétique,
  - l'ester éthylique de l'acide 2,5-dihydroxy 4,6-diméthyl phényl acétique,
  - le 2-(2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl)-N-octyl acétamide, et
  - l'acide 6-(2,5-dihydroxy 4-méthoxy phényl) hexanoïque.
- Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, les dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels répondent à la formule générale (II) suivante :



20 dans laquelle :

R'1 a la même signification que donnée ci-dessus pour R1, selon la formule (I),  
m est 1 ou 2,

- (i) lorsque m est 1, l'un au moins des radicaux R'2 et R'3 représente un radical alkyle en C1 - C4 linéaire ou ramifié, l'autre représentant éventuellement un atome d'hydrogène,
- (ii) lorsque m est 2, R'2 et R'3, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C1 - C4 linéaire ou ramifié.

Parmi les composés particulièrement préférés on peut notamment citer :

- l'acide 2,5-dihydroxyphényl propionique,
- l'acide 2,5-dihydroxy 3,4-diméthylphényl acétique,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétique, et
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl propionique.

Dans les compositions dépigmentantes selon l'invention la concentration en dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels de formule (I) est généralement comprise entre 0,01 et 10 % et de préférence entre 0,5 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Le véhicule des compositions peut être notamment une solution aqueuse ou hydroalcoolique, une émulsion du type huile-dans-l'eau ou eau-dans-l'huile, un gel émulsionné ou encore un système biphasé.

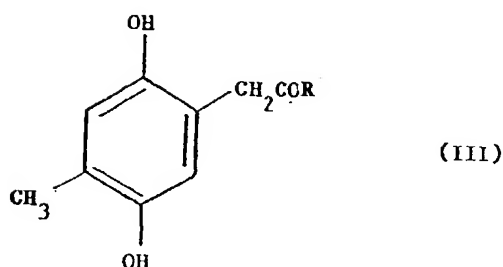
De préférence les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'une lotion, d'une crème, d'un lait, d'un gel, d'un masque, de microsphères ou nanosphères ou de dispersions vésiculaires. Dans le cas des dispersions vésiculaires, les lipides constitutifs des vésicules peuvent être du type ionique ou non ionique ou bien un mélange de ceux-ci.

Ces compositions cosmétiques peuvent également contenir un humectant, un agent de surface, un kératolytique, un agent anti-inflammatoire, un agent complexant, un anti-oxydant, un conservateur, un parfum ou un filtre solaire.

Ces compositions sont appliquées par voie topique en quantité correspondant aux doses d'application usuelles pour le type de composition considéré (gel, crème, lotion, etc...). Par exemple dans le cas d'une crème on utilise de 0,5 à 3 mg et notamment de 1 à 2 mg de crème par cm<sup>2</sup> de peau et par application, à raison d'une ou deux applications par jour.

Les dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques de formule générale (I) sont pour la plupart connus et ont été décrits notamment dans les brevets français n° 7824174 (2 400 358) et n° 7824175 (2 400 359).

La présente invention a également pour objet à titre de composés nouveaux les dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques répondant à la formule générale (III) suivante :



dans laquelle :

R représente le radical OR' ou NHR", R' représentant un radical alkyle inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, linéaire ou ramifié et R" représentant un radical alkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>.

15 Parmi les composés répondant à la formule (III), on peut citer les composés suivants :

- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'éthyle,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de propyle,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'isopropyle,
- 20 - le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de butyle,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'isoamyle, et
- le 2-(2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl)-N-octyl acétamide.

#### Etudes "in vitro"

25 Certains des dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels de formule générale (I) ont été étudiés comparativement à l'hydroquinone à quantité molaire équivalente dans le test d'inhibition in vitro de l'activité de la tyrosinase.

30 Selon ce test on suit par spectrométrie visible à 475 nm la quantité de dopachrome formée au cours de la chaîne de réactions de transformation de la tyrosine en mélanines. Ces réactions sont catalysées in vitro par la tyrosinase de champignons, en présence d'un co-substrat réducteur (par exemple la L-dopa en petite quantité) pour initier la réaction d'hydroxylation de la L-tyrosine en L-dopa, laquelle est ensuite oxydée catalytiquement en dopaquinone puis en dopachrome, produit intermédiaire avant les réactions d'oxydation non enzymatiques aboutissant à la formation des mélanines.

35 On mesure donc la concentration en dopachrome formé au cours du temps en présence et en absence de l'inhibiteur.

Les concentrations en inhibiteurs sont fixées à 50 % molaire par rapport à la concentration en tyrosine dans le milieu réactionnel.

40 On exprime l'effet d'inhibition par l'abaissement de la quantité maximale de dopachrome formée (valeur de densité optique à 475 nm lue au plateau de la courbe) par rapport à la quantité obtenue en l'absence d'inhibiteur.

#### Protocole expérimental

##### 45 Réactifs :

A - Tampon phosphate 0,1 M pH = 6,5 (Tween 20 à 1 %)

B - Solution mère de L-tyrosine à 2.10<sup>-3</sup>M dans A

C - Solution mère de L-dopa à 10<sup>-4</sup> M dans A

50 D - Solution mère de tyrosinase de champignons à 2.400 unités/ml dans A

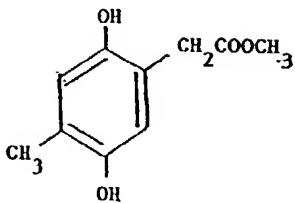
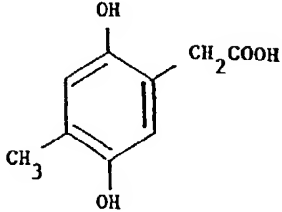
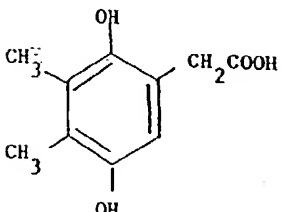
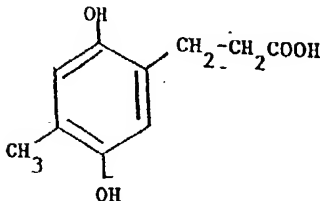
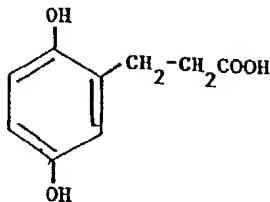
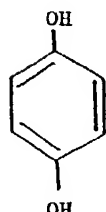
E - Solution mère de l'inhibiteur à 10<sup>-2</sup>M dans A

(les solutions C et D sont à préparer le jour même)

Résultats

- 5           - cuve de référence : 3 ml de A  
          - cuve d'essai       : 1 ml de B  
                              0,1 ml de C  
                              1,85ml de A + E
- 10          - homogénéiser et équilibrer à 25 °C  
          - ajouter 0,05 ml de D  
          - mélanger rapidement et observer la cinétique  
            par la mesure de l'absorbance à 475 nm en fonction du temps.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

TABLEAU I

	Composés	Z inhibition
5		- 87 %
10		
15		- 66 %
20		
25		- 59 %
30		
35		- 64 %
40		
45		- 42 %
50		
55		- 33 %
	(hydroquinone)	

Comme on peut le constater les dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels des compositions selon l'invention ont une activité inhibitrice de la mélanogénèse nettement supérieure à celle de l'hydroquinone.

## 5 EXEMPLES DE PREPARATION

### EXEMPLE 1 - Préparation du 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle

On chauffe à reflux pendant sept heures un mélange de 145,6 g d'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétique et 45 g de résine sulfonique acide sèche (IRN-77<sup>R</sup>) dans 4,38 litres de méthanol absolu. On filtre et le filtrat est évaporé. Le solide blanc est recristallisé d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50/50) pour conduire à des cristaux blancs ayant les caractéristiques suivantes :

Point de fusion = 136,5°C

Analyse élémentaire :

15

Calculé	C% 61,22	H% 6,16	O% 32,62
Trouvé	61,23	6,14	32,40

## 20 EXEMPLES 2 à 6

Selon le même mode opératoire que celui décrit ci-dessus pour l'exemple 1, mais en remplaçant l'éthanol par l'alcool correspondant, on a préparé les composés suivants :

### 25 EXEMPLE 2 - 2,5-dihydroxyphényl-4-méthyl-acétate d'éthyle

Cristaux blancs F = 134 °C (acétate d'isopropyle)

Analyse élémentaire : C<sub>11</sub> H<sub>14</sub> O<sub>4</sub>

30

Calculé	C% 62,85	H% 6,71	O% 30,44
Trouvé	62,79	6,72	30,32

### 35 EXEMPLE 3 - 2,5-dihydroxyphényl-4-méthyl-acétate de propyle

Cristaux blancs F = 101°C (éther isopropylique)

Analyse élémentaire : C<sub>12</sub> H<sub>16</sub> O<sub>4</sub>

40

Calculé	C% 64,27	H% 7,19	O% 28,54
Trouvé	64,32	7,22	28,45

### 45 EXEMPLE 4 - 2,5-dihydroxyphényl-4-méthyl-acétate d'isopropyle

Cristaux blancs F = 123°C (eau)

Analyse élémentaire : C<sub>12</sub> H<sub>16</sub> O<sub>4</sub>

50

Calculé	C% 64,27	H% 7,19	O% 28,54
Trouvé	64,13	7,28	28,34

### 55 EXEMPLE 5 - 2,5-dihydroxyphényl-4-méthyl-acétate de butyle

Cristaux blancs F = 113°C (eau)

Analyse élémentaire : C<sub>13</sub> H<sub>18</sub> O<sub>4</sub>



Calculé	C% 65,53	H% 7,61	O% 26,86
Trouvé	65,58	7,60	27,02

5

EXEMPLE 6 - 2,5-dihydroxyphényl-4-méthyl-acétate d'isoamyle

Cristaux blancs F = 99 °C (acétate d'isopropyle)

Analyse élémentaire pour  $C_{14}H_{20}O_4$ 

10

Calculé	C% 66,65	H% 7,99	O% 25,36
Trouvé	66,47	7,91	25,09

15

EXEMPLE 7 - Préparation du 2-(2,5-dihydroxy-4-méthyl-phényl)-N-octyl-acétamide

On introduit une solution de 7,75 gr de n-octyl-amine dissous dans 15 ml de diméthylformamide, dans une solution de 10 gr de 5-hydroxy-6-méthyl-3h-benzofuran-2-one dissous dans 15 ml de diméthylformamide. Après 15 minutes à 100°C, on évapore à sec sous pression réduite. On reprend avec 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave à l'eau, sèche puis on évapore pour conduire à un solide blanc qui est recristallisé de l'acétate d'isopropyle.

Point de fusion : 118°C Cristaux blancs

Analyse élémentaire :  $C_{17}H_{27}NO_3$ 

25

Calculé	C% 69,59	H% 9,28	N% 4,77	O% 16,36
Trouvé	69,50	9,15	4,58	16,66

EXEMPLE 8 - Préparation de l'acide 6-(2,5-dihydroxy-4-méthoxy-phényl)-hexanoïquea) Préparation de l'acide 6-(2,5-dihydroxy-4-méthoxy-phényl)-6-oxo-hexanoïque

On mélange dans un tricol, sous azote, 7 gr de 2-méthoxy-hydroquinone, 13,6 gr du monoesterméthylque de l'acide adipique dans 60 ml de dichloroéthane. On coule 13 ml d'éthérate de trifluorure de bore à température ambiante. Après cinq heures de reflux, on jette le milieu réactionnel dans un mélange de 40 gr d'acétate de sodium trihydraté et de 100 ml d'eau. On extrait avec 500 ml d'acétate d'éthyle, on lave, on sèche, on concentre sous vide. Le résidu est traité par un mélange de 1,4 ml d'acide sulfurique concentré, 14 ml d'eau et de 40 ml d'acide acétique à 80°C pendant 3 heures puis la solution est coulée dans 100 ml d'eau glacée. Le précipité est filtré, lavé plusieurs fois avec 20 ml d'eau et séché. Le solide est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle et d'éther isopropylique pour conduire à des cristaux jaunes ayant les caractéristiques suivantes :

Point de fusion : 165°C

Analyse élémentaire :  $C_{13}H_{18}O_8$ 

45

Calculé	C% 58,20	H% 6,01	O% 35,78
Trouvé	58,02	6,09	35,73

b) Préparation de l'acide 6-(2,5-dihydroxy-4-méthoxy-phényl)-hexanoïque

50

On mélange 2 gr de laine de zinc, 0,13 gr de chlorure mercurique, 0,13 ml d'acide chlorhydrique concentré, 4 ml d'eau sous agitation. Après 10 minutes, on décante la phase aqueuse puis on lave l'amalgame avec de l'eau. A cet amalgame on ajoute une solution de 2,5 gr de l'acide 6-(2,5-dihydroxy-4-méthoxy-phényl)-6-oxo-hexanoïque dans 20 ml de toluène puis une solution diluée d'acide chlorhydrique (6 ml HCl concentré et 3 ml d'eau). Après 8 heures de reflux, on jette dans 300 ml d'eau glacée. On extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml), on lave avec de l'eau, sèche puis on évapore sous vide. Le solide est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane pour donner des cristaux blancs ayant les caractéristiques suivantes :

Point de fusion : 142°C

Analyse élémentaire : C<sub>13</sub> H<sub>18</sub> O<sub>5</sub>

	Calculé	CZ 61,41	HZ 7,14	OZ 31,46
5	Trouvé	61,33	7,20	31,50

EXEMPLES DE COMPOSITIONSEXEMPLE 1 : Emulsion eau-dans-huile

10

	- Glycérine.....	5 g
	- Propylène glycol.....	10 g
15	- 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle.....	0,5 g
	- Cyclométhicone (cyclopentadiméthylsiloxane).....	20 g
20	- Abil W09 (Mélange de polycétyldiméthylsiloxane oxyéthyléné oxypropyléné/isostérate de polyglycéryle à 4 moles de glycérol/laurate d'hexyle).....	3 g
	- Parfum.....	0,1 g
	- Conservateurs.....	0,2 g
25	- Eau.....	qsp 100 g

Dans cet exemple, le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle peut être avantageusement remplacé par 0,8 g de l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl hexanoïque.

30

EXEMPLE 2 : Emulsion eau-dans-huile

35	- Propylène glycol.....	11 g
	- 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle.....	0,5 g
	- Huile minérale (vaseline).....	20,5 g
	- Sorbitan Isostéarate (esters d'acides gras et de sorbitol)	5 g
40	- Miglyol Gel B (hectorite modifiée par chlorure de stéaryl diméthylbenzylammonium dans le dicaprylate/dicaprate de glycéryle).....	5 g
45	- Coco-caprylate/caprate (Esters d'acides en C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> et d'alcool gras de C <sub>12</sub> -C <sub>18</sub> ).....	1 g
	- Parfum.....	0,1 g
	- Conservateurs.....	0,2 g
50	- Eau.....	qsp 100 g

Dans cet exemple, le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle peut être remplacé par 0,8 g de 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'isoamyle.

55

**EXEMPLE 3 : Emulsion huile-dans-eau**

	- Ceteareth 20 (alcool cétylstéarylique oxyéthyléné 20 fois)	1 g
5	- Glycol stéarate (palmitostéarate d'éthylène glycol).....	3 g
	- Coco-caprylate/caprate (esters d'acides en C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> et d'alcool gras de C <sub>12</sub> -C <sub>18</sub> ).....	5 g
10	- Carbomer 934 (Polymère carboxyvinyle).....	0,3 g
	- Triéthanolamine.....	0,9 g
	- Alcool éthylique à 96 %.....	20 g
	- 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle.....	1,5 g
15	- Glycérine.....	3 g
	- Parfum.....	0,1 g
	- Conservateurs.....	0,2 g
20	- Eau.....	qsp 100 g

Dans cet exemple, le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle peut être remplacé par 1 g de 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'isopropyle.

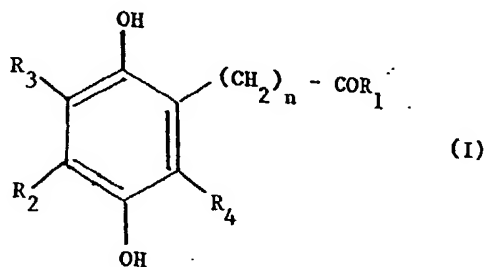
**EXEMPLE 4 : Lotion**

	- Alcool éthylique à 96 %.....	50 g
30	- PEG - (8 moles) (Polyéthylène glycol n° 8).....	30 g
	- Ethoxydiglycol.....	5 g
	- Glycérine.....	5 g
35	- 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle.....	3,6 g
	- Eau.....	qsp 100 g

Dans cet exemple, le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle peut être remplacé par 2,5 g de l'acide 6-(2,5-dihydroxy 4-méthoxy phényl) hexanoïque.

**Revendications**

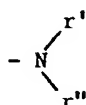
1. Utilisation de dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl) carboxyliques, leurs homologues et leurs sels pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique ayant une action dépigmentante caractérisée par le fait que lesdits dérivés répondent à la formule suivante :



dans laquelle :

$R_1$  représente  $OR_5$ , OH ou

5



10

$R_5$  représente un radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$ , linéaire ou ramifié, un radical alcényle en  $C_2 - C_{20}$  linéaire ou ramifié, un radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$  substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy,  $R'$  et  $R''$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1 - C_{20}$ , un radical hydroxyalkyle en  $C_2 - C_6$  ou un radical polyhydroxyalkyle en  $C_3 - C_6$  ou  $R'$  et  $R''$  pris ensemble, avec l'atome d'azote, forment un hétérocycle,

15

le nombre d'atomes de carbone de la chaîne  $-(CH_2) - COR_1$  étant inférieur ou égal à 21,

$R_2$  et  $R_3$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1 - C_4$  linéaire ou ramifié ou un alcoxy en  $C_1 - C_4$ ,

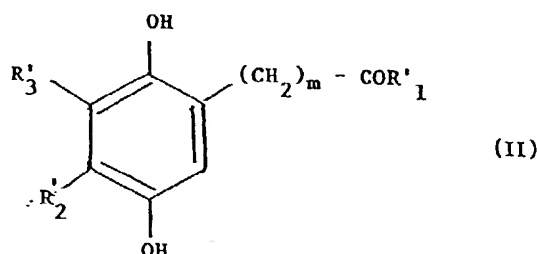
$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_4$  linéaire ou ramifié, et

20

$n$  est 0 à 20, sous réserve que lorsque  $R_2$  et  $R_3$  représentent un atome d'hydrogène  $n$  est supérieur ou égal à 2.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques répondent de préférence à la formule suivante :

25



30

35

dans laquelle :

$R'_1$  a la même signification que donnée à la revendication 1 pour  $R_1$ ,  $m$  est 1 ou 2,

40

- (i) lorsque  $m$  est 1, l'un au moins des radicaux  $R'_2$  et  $R'_3$  représente un radical alkyle en  $C_1 - C_4$  linéaire ou ramifié, l'autre représentant éventuellement un atome d'hydrogène,
- (ii) lorsque  $m$  est 2,  $R'_2$  et  $R'_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1 - C_4$  linéaire ou ramifié.

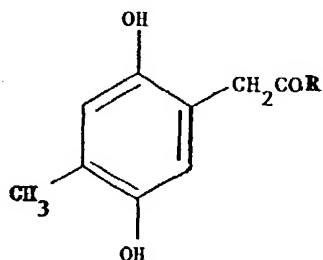
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que les dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques, leurs homologues et leurs sels sont pris dans le groupe constitué par :

45

- l'acide 2,5-dihydroxyphényl propionique et ses esters éthylique et laurique,
- l'acide 2,5-dihydroxy 3,4-diméthylphényl acétique et son ester éthylique,
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétique,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl propionique et son ester éthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-méthyl benzoïque et son ester méthylique ou éthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-éthyl benzoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-méthoxy benzoïque et son ester méthylique,
- l'acide 2,5-dihydroxy-4-éthoxy benzoïque,
- le 3-(2,5-dihydroxy 4'-méthyl phényl)-1-N( $\omega$ -carboxydécyl) propylamide,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl butanoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl hexanoïque,
- l'acide 2,5-dihydroxy 4-méthoxy phényl acétique et son ester méthylique,

55

- le 2,5-dihydroxy 4-méthoxy benzylamide,
  - l'ester méthylique de l'acide 2,5-dihydroxy 3-méthoxy phényl acétique,
  - l'acide 2,5-dihydroxy 3-méthoxy phényl pentadécylique, et son ester méthylique,
  - l'acide 2,5-dihydroxy phényl butanoïque et son ester méthylique,
  - le 2,5-dihydroxy phényl butylamide,
  - l'acide 2,5-dihydroxy phényl pentanoïque,
  - le 2,5-dihydroxy phényl pentylamide,
  - l'acide 2,5-dihydroxy phényl hexanoïque,
  - l'acide 2,5-dihydroxy phényl octanoïque,
  - l'acide 2,5-dihydroxy phényl décylrique et son ester éthylique,
  - l'acide 2,5-dihydroxy phényl undécylrique et son ester méthylique,
  - l'acide 2,5-dihydroxy-3,4-diméthyl phényl butanoïque,
  - l'acide 2,5-dihydroxy-3,4-diméthoxy phényl acétique,
  - l'ester éthylique de l'acide 2,5-dihydroxy 4,6-diméthyl phényl acétique,
  - le 2-(2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl)-N-octyl acétamide, et
  - l'acide 6-(2,5-dihydroxy 4-méthoxy phényl) hexanoïque.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée par le fait que la concentration en dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques dans la composition est comprise entre 0,01 et 10 % en poids.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la concentration en dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques dans la composition est comprise entre 0,5 et 5 % en poids.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée par le fait que la composition cosmétique ou dermatologique se présente sous forme d'une lotion, d'une crème, d'un lait, d'un gel, d'un masque, de microsphères ou nanosphères ou de dispersions vésiculaires.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que la composition cosmétique ou dermatologique contient en outre un humectant, un agent de surface, un kératolytique, un agent anti-inflammatoire, un agent complexant, un anti-oxydant, un conservateur, un parfum ou un filtre solaire.
8. Composés dérivés d'acides (2,5-dihydroxyphényl)carboxyliques caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante :



dans laquelle :

R représente le radical OR' ou NHR", R' représentant un radical alkyle inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, linéaire ou ramifié et R" représente un radical alkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>.

9. Composés selon la revendications 8, caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi :
- le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de méthyle,
  - le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'éthyle,
  - le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de propyle,
  - le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'isopropyle,
  - le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate de butyle,
  - le 2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl acétate d'isoamyle, et
  - le 2-(2,5-dihydroxy 4-méthyl phényl)-N-octyl acétamide.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 2078

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A,D	FR-A-2 400 359 (L'OREAL) * le document en entier *	1-9	A61K7/48 C07C69/732 C07C235/34
A,D	FR-A-2 401 900 (L'OREAL) * le document en entier * & FR-A-2400358	1-9	
A	EP-A-0 069 068 (CIBA-GEIGY AG) * le document en entier *	8-9	
A	WO-A-8 204 189 (HENKEL) * revendications *	8-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			A61K C07C
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 15 JANVIER 1993	Examineur FISCHER J.P.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie  A : arrière-plan technologique  O : divulgation non-brevet  P : document intercalaire</p> <p>T : thèse ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date  D : cité dans la demande  I : cité pour d'autres raisons  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 (01.92) (P0001)